トピックス

性分化疾患の初期対応

国立成育医療研究センター内分泌代謝科
堀川　玲子

1．性分化疾患診療合意文書（Consensus guidelines）を受けて

2006年に米国小児内分泌学会（Lawson-Wilkins Pediatric Endocrine Society（LWPES：現 Pediatric Endocrine Society））とヨーロッパ小児内医分泌学会（European Society for Pediatric Endocrinology（ESPE））が中心となり，世界の性分化疾患診療の専門家が集まって性分化疾患診療合意文書が作成された［1］.

これを受け，日本小児内分泌学会性分化委員会ではこの合意文書の邦訳を2008年に完成させた［2］．次のステップとして，同委員会と厚生労働科学研究費難治性疾患克服研究事業性分化異常に関する研究班が合同で，初期対応について診療の手引きを作成した［3］．以下に「初期対応の手引き」作成の背景と目的を述べる.

外性器異常を有する児が出生したときにまず問題となるのは,適切な社会的性の選択と親に対する対応である．本邦では後に述べるように戸籍法が制定されており，男女の性の選択と登録が義務づけられている．また，法制だけでなく，実際の社会生活を送るうえで男女の性を選択することが欠かせず,「中間の性」といった社会通念はまだ形成されていない．さらに，一度戸籍に登録された性を変更するには家庭裁判所の判断が必要になり，社会的/文化的に性変更が受容される環境が整っていない場合が多い．これらの事由で，初期の社会的性の決定が適切になされることは重要で，このためには適切な診断と治療方針の策定がなされなければならない．診断や治療方針の策定などの判断は必ずしも容易ではなく，現時点での判断が将来妥当であったと判断されるかも，不確定の部分は存在する．そのような条件の下で現在行い得る診療の標準化を図ることは，性分化疾患の児の予後を改善するための喫緊の課題である.

初期対応として重要なもう1つの点は，親への対応である．一般に，疾患を有する新生児をもった親に対しては，疾患に対する十分な理解が得られるような情報の提供と心理的ケアが必要である．性別がすぐに判定できない状況は，命名の保留につながり，親には混乱が生じる可能性がある.児に対する愛着形成が障害されないよう，親に対する説明に使用する言葉も十分に配慮がなされなければならない.

上述の合意文書は欧米の文化に基づいたものであるが，ほとんどは本邦でも共通の理解と考えられる．しかしながら，初期対応にどのような言葉を使用するか，どのような言葉を使用すべきではないか，といった点は，言語自体と文化的背景の機微を理解していないと困難である．このような目的で初期対応が策定された.

2．「初期対応の手引き」の概要

1）1頁目に，性分化疾患の概要を記した（表1）.

定義，主症状，緊急に対応すべき身体状況，そして最

表1

性分化疾患とは
卵巣・精巣や性器の発育が非典型的である状態

性分化疾患を疑う所見
外性器所見が典型的男児/女児とは以下の点で異なる.
1．性腺を触知するか？：停留精巣など
2．陰茎あるいは陰核の状態：矮小陰茎あるいは陰核肥大か？
＊亀頭が露出していれば陰核肥大を疑うが,露出していなくても陰核肥大でないとは言えない.
3．尿道口の開口部位：尿道下裂あるいは陰唇癒合がないか？　通常の位置と異ならないか？
4．陰嚢あるいは陰唇の状態：陰嚢低形成あるいは大陰唇の男性化（肥大し皺がよる）がないか？
5．腟の状態：腟盲端（dimple のみの形成もあり）や，泌尿生殖洞（尿道口と共通になる）はないか？
6．色素沈着はないか？

性分化疾患に合併する，早急に確認すべき所見：急性副腎不全・急性腎不全
1．血清電解質異常（低ナトリウム，高カリウム血症）
2．発症は数日遅れることがある.

性分化疾患は，その取り扱いについて経験の豊富な施設で扱うべき疾患である.

表 2

日齢	診断・治療	医療者間	保護者への対応	
			説明時の表現（提案）・しておきたいこと	避けたい表現・行動
出生時	・生命予後に直結する疾患の鑑別（副腎疾患等） ・外科的疾患に対する対応 ・早産児に対する対応*1 ・診察：外性器の形態(陰茎/陰核長，尿道口/腟口の開口と位置など)，性腺を触知するか ・血液・尿検査：17-OHP(濾紙血も)	・性分化疾患に関わる医療者の召集/専門家へのコンサルト開始 ・施設内で保護者への説明内容の統一（説明者を決めた方がよい） ・経験豊富な施設へのコンサルト・転院も考慮（小児内分泌学会 HP 参照） ・心理介入開始が望ましい．	・「外性器の成熟が遅れています．性分化疾患が疑われます．」 ・「性分化疾患とは，卵巣・精巣や性器の発育が非典型的となるものです」 ・「性別については，検査をして判断をしましょう」 ・診断までの期間等初期の見通しを説明する．「検査の結果が出るまでには１週間以上必要です．追加検査が必要になることもあります．２週間以内に結果が出せるように計画しますが，必ず全ての結果が揃うとは限りません．」 ・説明時には，両親がいる場合は両親揃っていること． ・祖父母への対応：児の状態の理解と両親への支援を促す． ・児の問題点が性の分化に関わることだけであれば（副腎・腎等の合併症がなければ），他は健常であることを積極的に伝える． ・家族内で誰の責任である，という議論にならないように，特に産褥期の母親のメンタリティーに配慮し，責められることがないように十分に説明する．	・「男の子か女の子か分からない」 ・「不完全」「異常」という言葉は使わない． ・その場で最も可能性のある性を安易に告げない．
～７日まで	・染色体検査(SRY，G-banding) ・性腺・内性器の検索（超音波検査，MRI，尿道造影，腹腔鏡，性腺生検等） ・血液・尿検査*2 ・原疾患の診断（可能な限り） ・合併症の検索(副腎/腎疾患等) ・遺伝子検査	・社会的性の判定*3 ・社会的性選択と疾患予後に関わる多因子を考慮した診療計画策定（泌尿器科的治療・内科的治療の内容と時期）*4． ・原疾患の治療 ・心理カウンセリング ・性別判定までは入院継続を考慮	・出生時の説明の反復・理解の確認 ・出生届の保留（保留可能であることの周知）「出生届は急ぐ必要はありません」「期限延長が可能です」 ・医療保険が問題となる場合「性別・名前保留で提出が可能」 ・検査結果が揃って解釈可能となったところで説明することが望ましい． ・医療者からの社会的性別の提言と診療計画の説明を行い，両親を含め検討．両親の希望を充分汲み取る．	・「分からない」は避ける ・「不完全」「異常」という言葉は使わない． ・出生届を急がせることは避ける． ・検査結果を個々に説明することを避ける．特に染色体検査結果のみ説明することはしない．
～14日まで	・性腺・内性器の検索（超音波検査，MRI，尿道造影，腹腔鏡，性腺生検等） ・HCG 負荷試験*5 ・原疾患の診断（可能な限り） ・合併症の検索(副腎/腎疾患等) ・遺伝子検査	・社会的性の判定*3，判定に苦慮する症例については集学的チームによる判断を検討する． ・社会的性選択と疾患予後に関わる多因子を考慮した診療計画策定（泌尿器科的治療・内科的治療の内容と時期）*4． ・原疾患の治療 ・心理カウンセリング ・性別判定までは入院継続を考慮	・出生時の説明の反復・理解の確認 ・出生届（名前，性別）の保留（保留可能であることの周知）「出生届は急ぐ必要はありません」「期限延長もやむを得ない場合は可能です」 ・医療保険が問題となる場合や家族の心理状態などを鑑みて必要のある場合，「性別・名前保留で提出が可能」であることを伝える． ・検査結果が揃って解釈可能となったところで説明することが望ましいが．経過時間を配慮し，この時点での検査結果に基づいた説明を行う． ・診断がついた場合，医療者からの社会的性別の提言と診療計画の説明を行い，両親を含め検討．両親の希望を十分汲み取る． ・診療計画については，あらゆる治療の可能性と性自認の問題の可能性も含め説明する．	・「分からない」は避ける． ・「不完全」「異常」という言葉は使わない． ・出生届を急がせることは避ける． ・検査結果を個々に説明することを避ける．特に染色体検査結果のみ説明することはしない． ・社会的性決定に際し，十分な説明がないまま「どちらにしますか？」「どちらでもいいですよ」といった言い方は避ける．
～１ヶ月	・性腺・内性器の検索終了，(超音波検査，MRI，尿道造影，腹腔鏡，性腺生検等) ・HCG 負荷試験*5 ・原疾患の診断確定（可能な限り） ・合併症の治療（副腎/腎疾患等） ・遺伝子検査	・社会的性は生後１ヵ月までには確定できるよう検査等を進める． ・診療計画の確定 ・心理的サポートの継続・強化と必要に応じて遺伝カウンセリング ・原疾患の治療継続 ・性別判定までは入院継続を考慮	・医療者からの社会的性別の提言と診療計画の説明を行い，両親を含め検討．両親の希望を十分汲み取る． ・診療計画については，あらゆる治療の可能性と性自認の問題の可能性も含め説明する．	・社会的性決定に際し，十分な説明がないまま「どちらにしますか？」「どちらでもいいですよ」といった言い方は避ける．
～６～12ヶ月	・（必要に応じて）テストステロン療法 ・外陰形成術（第１期） ・（必要に応じて）性腺生検・摘出術	・外科(小児泌尿器科や小児外科)と小児科の連携は密にする． ・心理的サポートの継続・強化と必要に応じて遺伝カウンセリング ・原疾患の治療継続 ・産婦人科医の意見を聞く．	・長期的診療計画の説明 ・予後の説明（不確定なことは「不確定である」ときちんと説明するが，希望的側面も話せるとよい．２次性徴，性交，妊孕性についても可能な限り説明） ・（必要に応じ）産婦人科医を紹介	
～1.5歳	・外陰形成術 ・（必要に応じて）性腺生検・摘出術	・性自認成立までに終了しておいた方が望ましい泌尿器科処置について確認		

＊１　早産児への対応：早産児では１）外性器の発達が未熟であり，精巣下降が生理的に不十分な場合があることや陰茎長の基準値がないこと，２）一般状態が不良で，浮腫などにより診察所見が十分得られなかったり，脂肪組織が少ないために陰核を肥大と過大評価してしまうことがある，３）経験豊富な医師による診察の機会が作れない場合があることから，早期性別判定がしばしば困難となる．経時的に詳細な観察を要する．判定に時間がかかることを伝え，拙速な判断はしないようにするが，生命予後不良な場合は中途での判断もやむを得ない．この場合，戸籍上の性変更が可能であることを伝える．

＊２　検査項目・検査の手順　→　表３・図１参照

＊３　社会的性決定は複数科の意見を元に判断すること．集学的チームがあることが望ましい．

＊４　泌尿器科・内科治療の実際　→　表４参照

＊５　HCG テスト：精巣機能（テストステロン分泌能）検索が必要な場合に行う．
生後１週以降　２ヵ月くらいまでに行う．
測定項目：テストステロン，DHT（保険未収載），アンドロステンジオン（保険未収載））

も伝えたいメッセージとして，「性分化疾患は，その取り扱いについて経験の豊富な施設で扱うべき疾患である」と明記した．このメッセージに使用する文言については，委員会内で最も議論があったところであるが，性分化疾患初期対応の標準化を図るには，集約化が最も適切な方法であるということで一致した．

2）2頁目以降は初期対応の実際について，以下の項目に沿って表で提示した（表2）．

・日齢（月齢）．
・診断と治療：診断に必要な検査，必要な治療．
・医療者間：経験豊富な施設の専門家へのコンサルト，（両）親への説明窓口の一本化，複数科（時に複数施設）の参加したチーム医療の必要性，可能であれば心理介入を初期から開始することが望ましいこと．
・保護者への対応：「説明時の表現（提言），しておきたいこと」「避けたい表現・行動」に分けて提示．

保護者への説明に最も重要であると考えたのは，①虚偽を述べないこと，②分かりうる情報を可能な限り提示し共有する，③「分からない」「不完全」「異常」といった不安を与える，あるいはネガティブな表現は使用しない，④診断を頻回に変更することのないよう，安易な説明はしない，ということである．説明時の表現として，「外性器の成熟が遅れている」という表現を提示した．「未熟である」という表現よりも治療の可能性を示唆した緩やかな表現を目指した．疾患名（性分化疾患）と状態については，日本人の親の性向やインターネットの発達による情報取得の可能性から，医学的な表現で正確に伝えた方がよいと考えた．また，家族内での責任者の議論が起こらないよう配慮し説明することも大切である．

3）その他

・早産児の取り扱い上の注意，特に注意すべき検査結果の解釈（注釈）．
・必要な検査項目（表3），泌尿器科（外科）的治療プラン（表4）と診断のアルゴリズム（小児科学会誌参照）．
・付則として，戸籍法とその解釈，適用．

表3　血液・尿検査項目

血液検査	尿検査
電解質，血清コレステロール 性腺系：テストステロン，（LH,FSH） 副腎系：17OHP，コルチゾール，ACTH，PRA，PAC，その他のステロイドホルモン （遺伝子検査用の検体採取） AR，5αR，SF-1，WT1等	検尿（尿蛋白） 尿中ステロイド分析

注）ステロイドの測定はアッセイにより検査値が異なること，目的のステロイド以外の代謝物をはかり込む可能性があることから，検査結果が絶対ではないことを認識し，診断は総合的に行うこと．

表4　泌尿器科・内科治療の実際（原疾患の治療は除く）

時　期		泌尿器科的治療	内科的治療
～6～12ヵ月		外陰形成術（I期） 性腺生検・性腺摘出術（必要に応じて）	男児：テストステロン療法（エナルモンデポー®，T/DHT軟膏）
～1歳半		外陰形成術（尿道形成II期・膣形成） 性腺生検・性腺摘出術（必要に応じて）	
小児期	男児	外陰形成術（尿道形成III期）	
思春期年齢	男児 ～15歳	外陰形成術	性腺補充療法：テストステロン（エナルモンデポー®），HCG・FSH（ゴナトロピン®，ゴナールエフ®），塩酸メテノロン（プリモボラン®），T/DHT軟膏
	女児 ～14歳	腟鏡・尿道鏡・腟形成術（全麻下で行うこと）	性腺補充療法：エストロジェン（プレマリン®，ジュリナ®，エストラーナ®など），カウフマン療法
成人期*1		（必要に応じ）外陰形成術，泌尿器科的治療（漏尿等）	HRT継続 挙児希望の場合のLHRH療法（ヒポクライン®），HCG-FSH療法は産婦人科・泌尿器科にて行う*2．

＊1　思春期以降は成人内科，成人泌尿器科，産婦人科への移行を考慮する．
＊2　女性のFSH療法は多胎妊娠等の問題がある，

戸籍法については，出生届における性別，名前の保留が可能であることを明記し，周知するようにした．性同一性障害と性分化疾患は同じではないことを記し，性同一性障害で設けられている事項も参考として記載した．

3．初期対応の手引きの使い方

性分化疾患の取り扱いについては，初期対応のみならず治療法を含めた長期のケアについても，最終的には個別の対応が必要となる．それを十分念頭に入れて，手引きとして用いてもらうのが作成の意図の１つである．

これまでに性分化疾患を多く取り扱ってきた専門家たちが，文献および自らの反省も含めた経験から作成した手引きであるので，現在の日本の状況を鑑みて妥当であると考えている．社会的性決定や性腺の取り扱いには，さまざまな意見があるので，今後適宜議論と改訂を重ねていければと考えている．